



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0088303 호
Application Number 10-2003-0088303

출 원 년 월 일 : 2003년 12월 05일
Date of Application DEC 05, 2003

출 원 인 : 김갑식
Applicant(s) KAB SIG ,KIM

2004년 12월 29일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【류명】 특허 출원서
【리구분】 특허
【신처】 특허청장
【발조번호】 0001
【제출일자】 2003.12.05
【발명의 명칭】 고체상 지질을 용매로 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조방법
【발명의 영문명칭】 METHOD FOR PREPARING NANO-SCALE OR AMORPHOUS PARTICLE USING SOLID FAT AS A SOLVENT
【출원인】 김갑식
【설명】 4-2003-045106-8
【출원인코드】
【발명자】 김갑식
【설명】 4-2003-045106-8
【출원인코드】
【주지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.
 출원인 김갑식 (인)
【누수료】
【기본출원료】 20 면 39,000 원
【기산출원료】 1 면 3,400 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 42,400 원
【감면사유】 개인 (70%감면)
【감면 후 수수료】 12,800 원
【별부서류】 1. 요약서·영세서(도면)_1종

【요약서】

【약】

본 발명은 고체상 지질을 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법에 한 것으로서, 보다 상세하게는, 실온에서 고체상인 지질을 용매로 이용하여, 의약, 화장품, 기능성 식품 등에 유용하게 사용되는 활성물질들을 나노수준의 또는 비정질 입자로 제조하는 방법에 관한 것이다.

【인어】

【상 지질, 활성물질, 나노수준, 비결정질, 입자, 초임계유체

【명세서】

【설명의 명칭】

고체상 지질을 용매로 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법(METHOD

PREPARING NANO-SCALE OR AMORPHOUS PARTICLE USING SOLID FAT AS A SOLVENT)

【설명의 상세한 설명】

【설명의 목적】

【설명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

본 발명은 고체상 지질을 이용한 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 실온에서 고체상인 지질을 용매로 이용하여, 의약, 화장품, 기능성 식품 등에 유용하게 사용되는 활성물질들을 나노수준의 또는 비정질 입자로 제조하는 방법에 관한 것이다.

매우 작고 일정한 크기를 유지하는 입자를 빠르고 효과적으로 제조하는 기술은 러 산업 분야에서 요구되고 있다. 일정한 크기를 유지하는 작은 입자들은 많은 장점을 지니고 있으며, 그 중에서도 특히, 흐름성이 좋고 입자간 상호작용에 있어서 차가 거의 없다는 점은 산업적으로 매우 유용한 장점이 된다. 예를 들면, 의약산업 있어서 치료제 입자의 크기는 분해속도, 생물학적 능력, 제형(formulation) 등에 있어서 매우 중요한 요소가 되는 바, 치료제 입자간 상호작용에 있어서 편차가 적어 수록 치료제의 전체적인 안정성은 좋아지게 된다.

의약품에 있어서, 치료제 입자의 크기를 나노입자로 하면 다음과 같은 장점들이 있다. 먼저, 경구투여시 장내에서의 흡수율이 작은 약물에 있어서, 입자의 크기가

경우보다 더 많이 흡수될 수 있어, 결과적으로 치료제의 생물학적 효율을 증가시킬 수 있다. 또한, 경구투여만이 가능했던 약물을 흡입형으로 환자에게 투여할 수 있는 것과 같이, 치료제 제형의 형태를 다양하게 할 수 있다. 또한, 치료제의 방출 속도는 서방형 치료제의 제형에 있어서 매우 중요한 요소인 바, 치료제 입자의 크기를 나노입자로 하면, 그 크기가 상대적으로 균일해짐에 따라 치료제의 방출속도가 측가능해져서, 보다 효과적인 치료제를 제조할 수 있게 된다.

상기한 바와 같이, 균일한 나노입자는 여러가지 장점들을 가지기 때문에, 활성질을 나노입자로 제조하기 위한 다양한 시도들이 지금까지 이어져 왔다. 전통적으로는, 비교적 큰 입자를 상대적으로 작게 하기 위한 압착 (crushing), 빙기 (freezing), 제분 (milling) 등의 기계적인 방법들이 이용되어 왔다. 근래 제약산업에서는, 에어-젯 분쇄기 (air-jet mill)를 이용하여 대량의 치료약을 의약학적 이용에 적합한 크기의 범위로 분쇄하는 방법이 일반적으로 사용되고 있다. 그러나 이러한 기계 방법에 의한 경우, 입자의 크기를 작게 하는 데에 한계가 있을 뿐만 아니라, 그 입자 크기를 일정하게 하기 위해서는 체를 이용하여 일정범위의 크기로 입자를 걸러하는데, 이 과정에서 많은 양의 활성물질을 낭비하게 된다.

또 다른 전통적인 방법으로는, 활성물질이 녹아 있는 용액의 환경을 변화시켜 질을 침전 또는 결정화시키므로써 활성물질의 미세입자를 만드는 재결정 방법이 있다. 이 재결정 방법에는 크게 두가지 방식이 있는데, 그 하나는 치료제를 적당한 용액에 녹인 다음, 온도를 낮추어 치료제의 용해도를 변화시켜 입자를 석출시

는 방식이고, 다른 하나는 치료제가 녹아 있는 용매에 반용매(antisolvent)를 첨가하여 용매의 용해력을 낮추므로써 입자들 석출시키는 방식이다. 그러나 이러한 계결 방법은, 대부분 인체에 유해한 유기용매의 사용을 필요로 하게 되고, 또한, 석출 입자를 여과한 후 젖은 상태에서 건조하는 동안 입자들끼리 서로 뭉쳐지는 현상이 주로 발생하여, 최종적으로 얻어진 입자의 크기가 일정하지 않을 수도 있다.

또한, 유효률 이용하여 입자의 크기를 작게 하는 방법들이 있다. 이 방법은 화학 분야에서 많이 사용되는 방법으로서, 난용성 물질을 열을 가하여 녹이거나 또는 유기용매를 이용하여 녹인 다음, 이를 계면활성제가 녹아있는 수용액에 첨가하면서 속교반을하거나, 초음파를 이용하여 분산함으로써 미세입자를 제조하는 방법이다. 그러나, 이 경우에, 미세 입자를 분말로 제조하기 위해서는 물을 제거하여야 하는데, 과정에서 다양한 제약이 따르게 된다. 또한, 유기용매를 사용하여 난용성 물질을 일 경우, 인체에 유해한 유기용매의 잔존에 대한 우려가 항상 존재한다.

근래에 와서는, 초임계유체를 이용하여 비결정형질 또는 나노입자를 제조하고자 하는 시도들이 많이 있어 왔다. 초임계유체는 임계온도와 임계압력보다 높은 온도와 압력에 존재하는 유체이며, 일반적으로는 이산화탄소가 많이 사용된다. 초임계유체 이용하여 나노입자를 제조하고자 하는 방법 중의 하나로서 초임계 용액 급속팽창 (rapid expansion of supercritical solution, 이하 RESS)이 알려져 있다 (Tom et al., 1991)

ootechol. Prog. 7(5):403-411.; 미합중국특허 제6,316,030 B1호: 미합중국특허 제352,737 B1호). 이 방법에 따르면, 대상 용질을 초임계유체에 먼저 녹인 후, 그 초임계유체 용액을 비교적 낮은 압력환경으로 노출을 통하여 급격하게 분사하게 된다. 그러면 초임계유체의 밀도가 급격하게 낮아지게 되고, 그 결과 용질에 대한 초임계유의 용해력이 급속하게 떨어져서, 용질들이 매우 작은 입자 또는 결정으로 생성되게 된다.

초임계유체를 이용하는 다른 방법으로는 기체-반용매 재결정법 (gas-antisolvent crystallization, 이하 GAS)이 있다 (Debenedetti et al. (1993) *J. Control. Release* 24:27-44; WO 00/37169). 이 방법에 따르면, 전통적인 유기용매에 치료약을 인 용액을 만들고, 이 용액을 반용매 역할을 하는 초임계유체 속으로 노출을 통하여 분사하게 된다. 그러면 용액과 초임계유체가 서로 접촉하게 되어 급속한 부피확장 발생하고, 그 결과 용매의 밀도 및 용해력이 떨어져서 초과포화상태가 발생하게 되어, 용질이 해 또는 입자를 형성하게 된다.

이러한 종래기술들은 매우 작은 입자를 비교적 일정한 크기로 생산할 수 있는 법들을 제시하고 있지만, 여기에도 여러 가지 문제점들이 있다. 첫번째 문제점은 액을 전달하는 관과 노즐에 존재한다. 일반적으로 초임계유체를 이용한 미세입자 조방법에서는 노즐 직경의 크기에 따라 생성되는 입자의 크기가 결정되기 때문에, 즐의 직경이 매우 작고 또한 정밀하여야 한다. 그러나 노즐의 사용횟수가 증가함에 따라 그 직경이 변하게 되므로써, 생성되는 입자의 크기가 시간 경과에 따라 균일하게 된다. 또한, 미세입자의 제조를 위해 직경이 극히 미세한 노즐을 사용해야

므로, 노즐의 막힘 현상이 자주 발생하며, 노즐이 막혀 이를 뚫는 동안에, 판내에 물리 있는 입자가 서로 뭉치는 현상이 빈번하게 발생한다.

두번째 문제점은 적용가능한 용질 및 사용가능한 용매의 종류가 극히 제한되어다는 점이다. RESS 방법은 적용가능한 용질들이 초임계유체에 잘 녹아야만 활용할 있는 방법이다. 물론 용질에 따라 공용매를 사용하여 용해도를 증가시킬 수 있겠지만, 공용매의 양이 많아지면 입자생성 이후에 잔존하는 용매로 인하여 결정성장이 생할 수 있으며, 이로 인하여 균일한 크기의 입자를 제조하는 것이 어렵게 된다. 한, GAS 방법에 있어서는 용매를 신중하게 선택해야만 한다. 용질을 녹인 용매가 임계유체와 접촉할 때, 신속하게 초임계유체 속으로 확산되어야만 미세입자를 생성할 수 있으며, 또한 여과 중에 입자에 잔존하는 용매가 최소화되어야만 입자의 성장을 막을 수가 있다. 또한, GAS 방법에서는 생성된 미세입자를 용매로부터 여과하기 한 특수여과장치가 필요하다.

세번째 문제점은, 종래의 방법들에 의해 초임계유체를 이용하여 나노크기의 입자를 제조할 경우, 상업적인 규모로 이를 제조하기에는 많은 제약이 따른다는 것이다. RESS 방법을 상업적으로 이용하기 위해서는 용질들이 초임계유체에 매우 잘 야 하는데, 이러한 물질은 극히 소수에 불과하다. 또한 단일 물질을 나노크기의 세물질로 만들면 입자들끼리의 뭉침현상이 발생하기 때문에, 유화제, 셀룰로스 또 지질과 같은 응집방지 물질을 함께 녹여서 그 혼합물을 나노크기의 미세입자로 제하여야 하나, 이를 응집방지 물질의 대부분은 주된 초임계유체인 이산화탄소에는 녹지 않는다. 또한, GAS 방법을 이용하여 나노크기의 미세입자를 제조할 경우에는 용질들이 녹아있는 용액을 초임계유체가 존재하는 반응기 내로 밀어

어야 하는데, 이때 그 주입속도가 매우 느려서 균일한 크기의 입자를 제조하기가 어렵고, 주입속도를 높일 경우 입자의 크기가 고르지 않고 여과에 문제가 발생할 수가 많다. 또한 용매에 대한 용질의 용해도와 입자의 풍침을 방지하기 위해 함께 첨한 응집방지제의 용해도가 다르기 때문에, 본래 제조하고자 했던 조성비와 다른 조비의 입자가 생성될 수도 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

본 발명은 상기와 같은 종래기술들의 문제점을 해결하고자 하는 것으로서, 본 명의 목적은, 초입계유체를 이용하여 나노크기의 입자를 제조함에 있어서, 활성물질을 상온에서 고체상태인 자질에 녹여 균일한 용액을 제조한 후, 초입계유체를 이용하여 고체상 자질을 제거하므로써, 나노입자 수준의 또는 비결정질의 미세입자로 제작할 수 있는, 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

본 발명에 따르면, (1) 활성물질과 고체상 자질을 반응기에 투입하고 용융하며 합하는 단계, (2) 상기 (1) 단계에서 용융된 혼합물에 초입계유체 가스를 넣어 초입압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하는 단계 및 (3) 상기 (2) 단계에서 분사되어 얻어진 고형물에 초입계유체 가스를 넣어 초입압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 초입계유체 가스와 함께 상기 고체상 자질을 출하므로써, 상기 고형물로부터 상기 고체상 자질을 제거하는 단계를 포함하는 것 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자의 제조방법이 공된다.

또한, 본 발명에 따르면, (1) 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 투입하고, 초유체 가스를 더 투입하여 아임계상태 또는 초임계상태로 만들고, 그 다음에 가열여 혼합물을 용융하며 혼합하는 단계, (2) 상기 (1)단계에서 용융된 혼합물에 초유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 상기 용융된 혼합물을 냉각압으로 분사하는 단계 및 (3) 상기 (2)단계에서 분사되어 얻어진 고형물에 초임계 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 초임계유체 가스와 함께 상기 고체상 지질을 배출하므로써, 상기 고형물로부터 상기 고체상 지질을 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자제조방법이 제공된다.

본 명세서에 있어서, 용어 "초임계유체 가스"란, 이산화탄소 기체 또는 질소기와 같이, 반응성이 없는 불활성 기체이면서, 특정온도와 특정압력, 즉, 초임계온도 초임계압력 하에서는 초임계유체 (supercritical fluid)가 될 수 있는 기체를 말한다.

또한, 본 명세서에 있어서, 용어 "초임계압력"이란, 그 압력 이상의 압력 하에 초임계유체 가스가 초임계유체로 될 수 있는 특정압력을 말한다.

본 발명의 나노수준의 또는 비결정질 입자(이하, 나노입자라고 한다)의 제조방법에 있어서, 상기 활성물질로는 예를 들면, 의약품, 기능성 식품, 화장품 등에 있어 생리활성을 나타내는 유기화합물, 유기금속 화합물, 천연 추출물, 단백질 등이 사용될 수 있으며, 고체상 또는 액체상 등의 상온에서의 성상 및 중성 또는 이온성 등 전기적 형태에 대한 특별한 제한은 없다.

본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 고체상 지질로는 실온, 즉, 30°C 하의 온도에서는 고체상을 유지하고, 녹는점이 40~150°C로 비교적 낮아 가열에 의해서 쉽게 녹아 상기 활성물질에 대한 용매로서 작용할 수 있으며, 초임계유체에 대응해도가 큰 지질이 사용된다. 이러한 고체상 지질의 예로는, 탄소수 10~22의 포지방산 및 그 에스테르 화합물, 탄소수 10~22의 포화지방산기를 갖는 모노-또는 -글리세라이드 화합물, 탄소수 16 이상의 탄화수소 등이 있으며, 탄소수 10~22의 리글리세라이드 화합물도, 지방산을 환원시켜 고형화하므로써 본 발명에 사용될 수 있다.

본 발명의 나노입자 제조방법에서는, 상기 활성물질을 단일 성분으로 하여 나노기의 입자로 제조할 수도 있으며, 경우에 따라서는 제조된 나노크기의 입자들이 응되는 것을 방지하기 위하여 응집방지제를 더 사용할 수도 있다. 이러한 응집방지제로 예를 들면, 계면활성제, 검류, 지질, 생분해성 고분자, 식이섬유 등을 사용할 있다. 검류와 식이섬유의 경우, 그 사용이 완전히 배제되지는 않으나, 본 발명에 사용하는 고체상 지질에 잘 녹지 않기 때문에 바람직하지 않고, 지질의 경우, 초계유체에 잘 응해되지 않는 지질을 주로 사용하는데, 초임계유체에 잘 응해되는 지을 응집방지제로 사용할 경우, 상기 (3) 단계에서 초임계유체를 사용하여 고체상 지을 제거할 때 함께 제거 될 수도 있기 때문이다. 따라서 본 발명에 있어서 사용될 있는 응집방지제로는, 계면활성제 또는 생분해성 고분자를 사용하는 것이 바람직다. 레시틴, 라이소 레시틴, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에틸아민 등과 같은 인질은 일반적으로 지질로 분류할 수도 있으나, 본 발명에서는 계면활성제로 분류한다. 일반적으로 계면활성제는 물에 대한 친화도에 따라 크게 친수성과 친유성으로 나

며, HLB(hydrophilic-lipophilic balance) 값으로 구분한다. 또한 작용기의 형태에 따라 양이온성, 음이온성, 중성 및 양성으로 나뉠 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 계면활성제는, 상기 활성물질의 응집을 방지하고, 상기 고체상 지질에 잘 용해되는 초임계유체에 의해 용이하게 제거되지 않는다면, 그 종류에 있어서 특별한 제한 없다.

또한, 본 발명의 나노입자 제조방법에서는, 상기 고체상 지질만으로는 활성물질 응집방지제를 충분히 녹일 수 없을 경우, 공용매로서 알코올을 더 사용할 수도 있다. 상기 알코올로는 탄소수 2~6의 저급 알코올이 바람직하며, 에탄올이 가장 바람직하다. 특히 단백질을 활성물질로 하여 나노입자를 제조할 경우, 단백질은 분자량이 매우 커서 응집방지제와 고체지질 용매만으로 충분히 녹이기 어려울 경우가 많다. 뿐 경우, 활성물질로서 단백질, 응집방지제로서 생분해성 고분자 및 공용매로서 저급 알코올을 고체상 지질과 함께 녹이게 되면, 단백질 및 생분해성 고분자의 용해도 증가되어 균일한 용액을 얻을 수 있다. 그러나, 이런 경우, 저급 알코올의 사용량, 분사 후 생성된 고형물질에서 초임계유체를 사용하여 용매를 제거하는 단계에 있어서, 활성물질 및 응집방지제들의 결정성장이 일어나지 않는 범위 내에서 사용하여 만 한다.

본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 (1) 단계에서는, 상기와 같은 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 투입하고 용융하며 혼합한다. 이를 보다 상세하게 명하면 다음과 같다.

활성물질 1중량부에 대하여, 고체상 지질 0.1~1000중량부를 활성물질과 함께 응기에 투입한다. 이 때, 필요에 따라, 활성물질 1중량부에 대하여, 응집방지제

0.001~10중량부 또는 저급 알코올 0.001~10중량부 또는 응집방지제 0.001~10중량

와 저급 알코올 0.001~10중량부의 혼합물을 반응기에 더 투입할 수도 있다.

상기에서, 더 투입되는 응집방지제는, 상기 고체상 지질에 대한 용해도가 비교 커서, 활성물질과 함께 고체상 지질에, 또는 후술하는 저급 알코올을 포함하는 고 상 지질에 녹았을 경우, 균일한 용액을 형성할 수 있어야 한다. 또한, 상기 응집방지제는, 활성물질의 성질과 제조되는 나노입자의 용도나 사용목격에 따라 다르게 선 될 수 있다. 제조되는 나노입자가 수증분산되어 사용되는 것을 목적으로 할 경우, HLB값이 높은 응집방지제가 선택되는 것이 바람직하고, 체내흡수율을 증가시키는 것 목적으로 할 경우, HLB값이 비교적 낮은 응집방지제가 선택되는 것이 바람직하다.

상기한 바와 같이, 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 투입하고, 필요에 따라 응집방지제 또는 저급 알코올 또는 응집방지제와 저급 알코올의 혼합물을 반응기에 투입한 다음, 서서히 열을 가하여 녹인다.

또는, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 입하고, 초임계유체 가스(예를 들면, CO₂ 기체)를 더 투입하여 아임계상태 또는 초 계상태로 만들고, 그 다음에 가열하여 혼합물을 녹인다.

반응기 내의 온도가 올라감에 따라, 고체상 지질이 녹게 되고, 활성물질, 응집 방지제 등이 이에 용해된다. 온도는 균일한 용액을 형성하는 온도까지 올린다. 이 교반이 가능해지는 시점부터 교반을 행하는 것이, 혼합물 용액을 보다 균일하게 고. 또한 작업시간을 단축하는 데에 있어서 바람직하다. 교반이 가능한 시점은 활 물질, 응집방지제 및 고체상 지질의 종류에 따라 달라지며, 이 분야에 종사하는 사람은 누구나 현장에서 그 시점을 선택할 수 있다.

본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 (2) 단계에서는, 상기 (1) 단계에
얻어진 혼합물 용액에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압
다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사한다. 만약, 상기 (1) 단계에서 혼합
용액을 만드는 데에 초임계유체 가스를 사용했다면, 초임계유체 가스를 더 넣어
임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사한
이를 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

혼합물이 모두 녹고 균일하게 혼합되면, 초임계유체 가스(예를 들면, CO₂)를 서
히 반응기에 투입하여 초임계유체가 되는 압력(초임계압력: CO₂의 경우, 70기압)
상으로 가압한다. 이 때의 반응기 내의 압력은 반응기의 크기와 혼합물의 양에 따
서 결정되지만, 일반적으로 80~200기압인 것이 바람직하다. 이 때의 온도는, 교반
원활하게 유지될 수 있도록 혼합물 용액이 충분한 유동성을 가질 수 있는 온도이
된다.

반응기 내의 압력이 상승하여, 초임계유체 가스가 초임계유체로 되는 압력에 이
면, 그 상태에서 10분 이상 더 교반하여 초임계유체가 충분히 혼합물 용액에 스며
게 하는 것이 바람직하다.

추가 교반이 완료되면, 서서히 초임계유체 가스를 더 투입하면서 배출구를 최대
열어, 대기압의 다른 반응기 내로 분사한다. 이 때, 초임계유체가 순간적으로 기
함에 따라 주위의 온도를 급격히 냉각시키고, 이로 인해 혼합물 용액이 순간적으로
고형화되게 된다. 이렇게 순간적으로 혼합물 용액이 고형화됨에 따라, 결정성장에
요한 에너지 및 시간을 가질 수 없게 되어, 활성물질, 응집방지제 등의 용질과 고
상 지질이, 매우 미세한 입자로 매우 균일하게 혼합된 상태의 고형물을 얻을 수 있

이렇게 하여 얻어진 고형률 내에는, 입자의 크기가 나노수준의 크기로 매우 미세 활성물질의 입자가 균일하게 분산되어 존재하게 된다. 게다가, 응집방지제 역시 우 균일하게 활성물질과 혼합되어 있기 때문에, 최종 생산된 미세입자의 분산성 및 정성이 원동하게 향상된다.

본 발명은, 상기 고형률 내에 존재하는 활성물질의 입자를 미세하게 하고 균일하게 하는 것에 그 특징이 있으므로, 이후의 작업성에 지장을 주지 않는 범위내에서면, 고형률 자체의 입자크기를 특별하게 조절할 필요가 없다. 따라서, 대기압으로 사되어 생성되는 고형률 자체의 입자크기를 조절하기 위해 분사노즐의 직경을 작게거나 분사 속도를 조절할 필요가 없으므로, 분사노즐의 변형 또는 막힘을 염려할 요가 없다.

대기압으로의 분사시에는, 분사되어 나오는 유체가 보다 미세한 분말 형태로 고화되도록, 대기압 상태의 다른 반응기 내부에 원추형의 받침판을 분사출구에서 일거리를 두고 설치하는 것이 바람직하다. 이는, 고형률이 보다 작은 분말로 생성될 뿐, 다음단계에서 고체상 지질을 초임계유체로 보다 용이하게 제거할 수 있기 때문이다.

본 발명의 나노입자 제조방법에 있어서, 상기 (3) 단계에서는, 초임계유체를 통하여 상기 (2) 단계에서 얻어진 고형률 분말에서 고체상 지질을 제거한다. 이를 보상세하게 설명하면 다음과 같다.

상기 (2) 단계에서 얻어진 고형률 분말이 들어있는 반응기의 온도를, 고형률 분내에 존재하는 고체상 지질의 녹는점 이하의 온도, 바람직하게는 20~35°C로 유지하면서, 반응기에 초임계유체 가스를 투입하여 100~400기압으로 가압한 다음, 이산

탄소 투입밸브와 배출밸브를 조절하면서 서서히 초임계유체 가스를 배출하면, 고체 지질이 초임계유체 가스와 함께 배출되게 된다. 이 때, 반응기 내부의 온도가 너 높으면, 고체상 지질이 녹게 되고, 이에 따라 고형물 분말에 균일하게 분포되어 던 활성물질 및 응집방지제 등이 결정성장을 하게 되어, 결국 균일한 나노수준의 세입자를 얻을 수 없게 된다. 따라서, 반응기의 온도는, 고형물 분말내에 존재하는 체상 지질의 녹는점 이하의 온도로 유지하는 것이 바람직하며, 작업성을 고려할 경 . 20~35°C로 유지하는 것이 보다 바람직하다.

또한, 고체상 지질을 초임계유체로 제거하는데 소요되는 시간은 사용된 고체상 질의 종류 및 양에 크게 좌우되며, 보다 높은 순도의 활성물질 입자를 얻기 위해서 . 가능한한 충분한 시간 동안 고체상 지질을 제거하여 잔존 고체상 지질의 양을 최 화시키는 것이 바람직하다. 본 발명에서 바람직하게 사용되는 고체상 지질들은 인 에 무해하므로, 그 잔존량을 특정범위로 한정할 필요는 없지만, 얻어지는 활성물질 순도를 고려해 볼 때, 전체 무게의 10중량% 미만이 잔존하도록 하는 것이 바람직하 . 물론, 모노-, 디- 또는 트리-글리세라이드 계통의 화합물과 같이 계면활성제로도 적용되는 고체상 지질을 사용한 경우에는, 그 잔존량이 10%를 넘어도 무방하다고 할 있다.

상기와 같이 하여 고형물 분말로부터 제거된 고체상 지질은 별도의 반응기에 수 하여, 다음 생산공정에서 계속 사용할 수 있다.

이하 실시예 및 비교예에 의해 본 발명을 상세히 설명하나, 이에 의해 본 발명 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

활성물질로서 식물성 스테롤(plant sterol) 10g, 고체상 지질로서 스테아릭산(stearic acid) 6g 및 응집방지제로서 수크로스 지방산 에스테르(sucrose fatty acid ester) (HLB값:11) 5g를 80ml 용량의 내압 반응기에 투입하고, 서서히 가열하여 반응내의 온도가 70°C에 이르렀을 때 교반을 시작하였다. 가열을 계속하여 반응기 내 온도가 80°C에 이르자 투명한 액체상의 균일한 용액이 되었다.

다음으로, 초임계유체 투입밸브를 열어 초임계유체 가스로서 이산화탄소 기체를 투입하여 반응기 내의 압력을 높였다. 이산화탄소 기체를 계속 투입하여, 반응기 내 압력을 이산화탄소의 초임계압력 이상인 120기압에 이르게 한 후, 초임계유체 투입밸브를 닫고, 20분 동안 추가로 교반을 실시하였다. 추가 교반을 끝내고, 다시 초계유체 투입밸브를 열어 서서히 이산화탄소 기체를 투입하면서, 대기압 상태로 있 회수 반응기와 연결된 분사밸브를 일시에 열어, 혼합물 용액을 회수 반응기로 완히 분사했다. 이 때, 회수 반응기를 대기압 상태를 유지하기 위해 회수 반응기에 치되어 있는 배기밸브를 완전히 열어 두었다. 또한, 분사되어 나오는 용액이 보다 세한 분말로 형성될 수 있도록, 회수 반응기의 내부에는 분사노즐 전면에 원추형이 설치되어 있었다. 용액의 분사가 완료된 후에도, 10분 동안 이산화탄소 기체를 흘려 보낸 다음, 초임계유체 투입밸브 및 분사밸브를 닫았다.

다음으로, 분사된 고형물 분말이 존재하는 회수 반응기 내에 이산화탄소 기체를 투입하여 반응기 내의 압력을 200기압 이상으로 만든 후, 이산화탄소 기체는 계속 투입하면서 회수 반응기의 배기밸브를 조절하여 회수 반응기 내의 압력을 초임계압력 하의 압력으로 일정하게 유지하면서, 초임계유체 가스를 이용하여 고체상 지질로서

용한 스테아릭산을 6시간 동안 추출하므로써, 스테아릭산이 제거된 고형률 분말의 세입자를 얻었다. 제거된 스테아릭산은 다른 반응기에 수거하였다.

상기 스테아릭산이 제거된 고형률 분말의 미세입자를 정량한 후, 이를 식물성 테를의 함량이 1중량%인 수용액이 되도록 하는 양의 70~80°C의 물에 교반하여 분하였다. 상기 분산액에 대하여, 입도분석기기를 이용하여 입도를 측정한 결과, 식성 스테들의 입자크기가 500 nm이하인 것이 99%이상이었다. 또한, 상기 분산액의 산안정성을 측정하기 위하여, 4시간 동안 분산액을 상온 방치한 결과, 침전이 거의 생하지 않았다. 또한, 최종적으로 수득된 고형률 분말의 미세입자 내의 식물성 스테들의 함량을 기체크로마토그래피를 통하여 측정한 결과, 그 함량은 63.0중량%이었 . 이 함량을 기초로 계산한 식물성 스테들의 회수율은 99.8%이었다.

실시예_2

응집방지제로서 수크로스 지방산 에스터 5g 대신 대두레시틴 5g을 사용하였다는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 미세입자를 제조하였다.

얻어진 미세입자에 대하여 실시예 1과 동일한 방법으로 입도, 분산안정성 및 미입자 내 식물성 스테들의 함량을 측정한 결과, 식물성 스테들의 입자크기가 500 nm 하인 것이 99%이상이었고, 4시간 동안의 방치 후에도 침전이 거의 발생하지 않았으 . 미세입자 내 식물성 스테들의 함량은 62.8중량%이었다. 이 함량을 기초로 계산한 식물성 스테들의 회수율은 99.5%이었다.

실시예_3

고체상 지질로서 스테아릭산 6g 및 응집방지제로서 수크로스 지방산 에스테르 LB값:11) 5g을 사용한 대신 고체상 지질로서 스테아릭산 3g, 응집방지제로서 수크로스 지방산 에스테르 (HLB값:11) 4g과 대두레시틴 1.5g을 사용하고, 공용매로서 에탄 4ml를 사용한 점을 제외하고는, 실시에 1과 동일한 방법으로 미세입자를 제조하였

얻어진 미세입자에 대하여 실시에 1과 동일한 방법으로 입도, 분산안정성 및 미입자 내 식물성 스테롤의 함량을 측정한 결과, 식물성 스테롤의 입자크기가 500 nm 하인 것이 99%이상이었고, 4시간 동안의 방치 후에도 침전이 거의 발생하지 않았으며, 미세입자 내 식물성 스테롤의 함량은 62.7중량%이었다. 이 함량을 기초로 계산한 식물성 스테롤의 회수율은 99.3%이었다.

발명의 효과】

본 발명에 따르면, 활성물질을 상온에서 고체상태인 지질에 녹여 균일한 용액을 조한 후, 초입계유체를 이용하여 고체상 지질을 제거하므로써, 나노입자 수준의 또 비결정질의 미세입자로 제조할 수 있으며, 본 발명에 따라 제조된 나노입자는 그 산성, 흡수성, 생리적 활성 등이 매우 우수하여 의약품, 기능성 식품, 일반 식품, 장류 등에 사용되기에 적합하다.

【허청구범위】

【구항 1】

- (1) 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 투입하고 용융하며 혼합하는 단계.
- (2) 상기 (1)단계에서 용융된 혼합물에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이의 압력으로 가압한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하는 단계 및
- (3) 상기 (2)단계에서 분사되어 얻어진 고형물에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 초임계유체 가스와 함께 상기 고체상 지질을 출하므로써, 상기 고형물로부터 상기 고체상 지질을 제거하는 단계를 포함하는 것 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

【구항 2】

- (1) 활성물질과 고체상 지질을 반응기에 투입하고, 초임계유체 가스를 더 투입하여 압밀상태 또는 초임계상태로 만들고, 그 다음에 가열하여 혼합물을 용융하며 합하는 단계.
- (2) 상기 (1)단계에서 용융된 혼합물에 초임계유체 가스를 더 넣어 초임계압력 상의 압력으로 가압한 다음, 상기 용융된 혼합물을 대기압으로 분사하는 단계 및
- (3) 상기 (2)단계에서 분사되어 얻어진 고형물에 초임계유체 가스를 넣어 초임계압력 이상의 압력으로 가압한 다음, 초임계유체 가스와 함께 상기 고체상 지질을 출하므로써, 상기 고형물로부터 상기 고체상 지질을 제거하는 단계를 포함하는 것 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

▶ 구항 3]

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 활성물질은 생리활성을 나타내는 유기화합물, 유기금속 화합물, 천연 추출물 또는 단백질인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

▶ 구항 4]

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 고체상 지질은 30°C이하의 온도에서 고체상 유지하고, 녹는점이 40~150°C인 지질인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준 또는 비결정질 입자 제조방법.

▶ 구항 5]

제 4항에 있어서, 상기 고체상 지질은 탄소수 10~22의 포화 지방산 및 그 에스터 화합물, 탄소수 10~22의 포화지방산기를 갖는 모노- 또는 디-글리세라이드 화물, 탄소수 16 이상의 탄화수소 및 탄소수 10~22의 트리글리세라이드 화합물의 지산 환원 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 화합물의 혼물인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

▶ 구항 6]

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 (1) 단계에서 응집방지제를 더 투입하는 것 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

【구항 7】

제 6항에 있어서, 상기 응집방지제는 계면활성제, 검류, 지질, 생분해성 고분자
 및 식이섬유로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 화합물의 혼합물
 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

【구항 8】

제 6항에 있어서, 상기 (1) 단계에서 공용매를 더 투입하는 것을 특징으로 하는
 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

【구항 9】

제 8항에 있어서, 상기 공용매는 탄소수 2~6의 알코올인 것을 특징으로 하는
 성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입자 제조방법.

【구항 10】

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 (2) 단계에서 초임계유체 가스를 반응기 내
 압력이 초임계압력 이상이 되도록 반응기에 투입하므로써, 상기 용융된 혼합물을
 초임계유체를 넣는 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입
 제조방법.

【구항 11】

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 (3) 단계에서 고체상 지질을 제거할 때의
 온도 내의 온도는 상기 (2) 단계에서 얻어진 고형물을 내에 포함되는 고체상 지질의
 는점 이하의 온도인 것을 특징으로 하는 활성물질의 나노수준의 또는 비결정질 입
 제조방법.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002914

International filing date: 11 November 2004 (11.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR

Number: 10-2003-0088303

Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2005 (14.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse